

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-48766

(43) 公開日 平成8年(1996)2月20日

(51) Int. Cl. ⁶

C08G 69/10

73/00

識別記号

NRN

NTB

F I

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全14頁)

(21) 出願番号 特願平7-130708

(22) 出願日 平成7年(1995)5月29日

(31) 優先権主張番号 特願平6-116981

(32) 優先日 平6(1994)5月30日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 加藤 敏雄

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井

東圧化学株式会社内

(72) 発明者 長友 昭憲

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井

東圧化学株式会社内

(72) 発明者 玉谷 弘明

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井

東圧化学株式会社内

(74) 代理人 弁理士 若林 忠

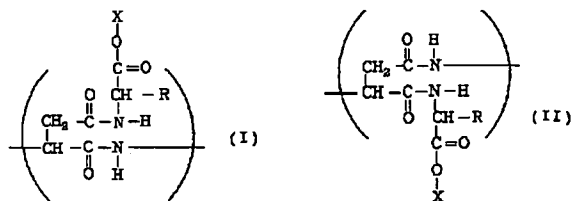
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重合体及びその製造方法

(57) 【要約】

【構成】 下記単量体単位を含む重合体

【化1】



及び、ポリこはく酸イミドの開環反応において α -アミノ酸エステルを用いる上記重合体の製造方法。

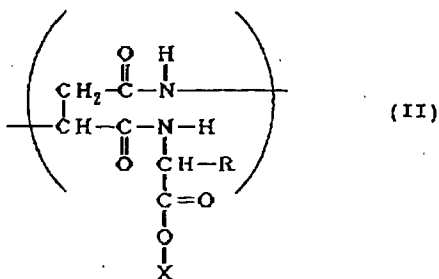
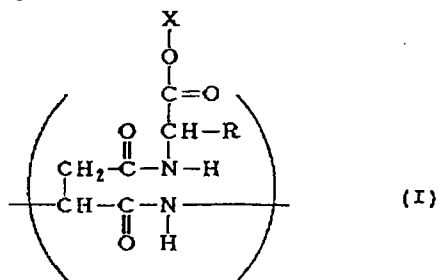
【効果】 本発明に係る重合体は、生体（眼、皮膚等）に対して刺激惹起性が無く、医薬品や医薬部外品等の分野において有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 化学修飾ポリアスパラギン酸単量体単位として、下記式 (I) 又は (II) で表わされる化学修飾した α 型又は β 型ポリアスパラギン酸又はその塩の単量体単位

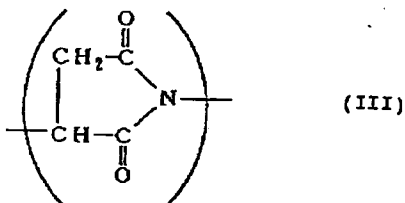
【化1】



(式I、II中、Rはアミノ酸側鎖、Xは各々独立して、アルキル基、シクロアルキル基、ベンジル基、水素又はアルカリ金属を表わす) からなる群から選択された少なくとも1種類の単量体単位を分子内に含む重合体。

【請求項2】 非化学修飾単量体単位として、下記式 (I) 又は (II) で表わされるポリこはく酸イミド単量体単位

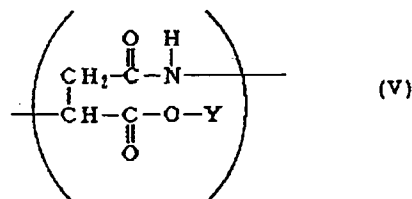
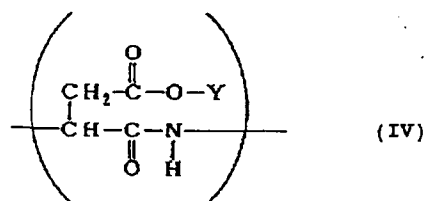
【化2】



及び、下記式 (IV) 又は (V) で表わされる α 型又は β 型ポリアスパラギン酸又はその塩の単量体単位

【化3】

2



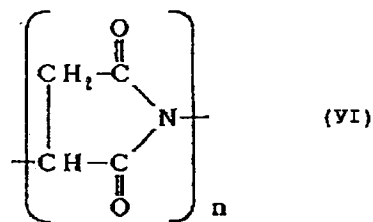
(式IV、V中、Yは各々独立して、水素又はアルカリ金属を表わす) からなる群から選択された少なくとも1種類の単量体単位を分子内に更に含む請求項1記載の重合体。

【請求項3】 化学修飾したポリアスパラギン酸又はその塩の単量体単位 (I) 及び又は (II) において式中のXが炭素原子数1乃至5のアルキル基である請求項1記載の重合体。

【請求項4】 化学修飾したポリアスパラギン酸又はその塩の単量体単位 (I) 及び又は (II) において式中のXが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基及びイソブチル基からなる群から選択された少なくとも1種類である請求項3記載の重合体。

【請求項5】 下記式 (VI) で表わされる単量体単位から成るポリこはく酸イミドと、

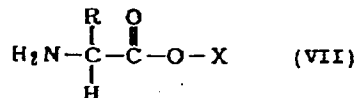
【化4】



(式VI中、nは10以上の整数を表わす)

下記式 (VII) で表わされるで示されるアミノ酸エステル類からなる群から選択された少なくとも1種類

40 【化5】



(式VII中、Rはアミノ酸側鎖、Xはアルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基を表わす) を反応させることを特徴とする請求項1記載の重合体の製造方法。

【請求項6】 前記ポリこはく酸イミド及び前記アミノ酸エステル類を、塩基性触媒の存在下で反応させる請求項5記載の重合体の製造方法。

【請求項 7】 前記アミノ酸エステル類のアミノ酸残基が、グリシン残基及び又はリジン残基である請求項 5 記載の重合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する、重合体及びその製造方法に関する。さらには、本発明は、ポリこはく酸イミド及びアミノ酸エステル類を反応させる重合体を製造する方法に關する。

【0002】 すなわち、本発明は、ポリこはく酸イミド及びアミノ酸エステル類を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で、反応させることにより得られる、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激惹起性のない、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する、重合体及びその製造方法に関する。

【0003】 本発明に係る重合体は、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激惹起性のないことが特徴的であり、例えば、医薬品や医薬部外品等の産業上の利用分野において有用であり、より具体的には、例えば、薬剤用担体、化粧品、香粧品、界面活性剤、食品添加物（増粘剤、安定剤、保湿剤、麵質改良剤、凝着剤、pH調整剤、静菌剤等）等の産業上の利用分野において有用である。

【0004】

【従来の技術】 ポリこはく酸イミドを各種のアミンで開環して得られるアスパルタミド類については古くから知られている。

【0005】 例えば、ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー（Journal of Medical Chemistry）（Neriら），16巻・8号，893～897頁（1973年）には、ポリこはく酸イミドを、エタノールアミンで開環して、2-ヒドロキシエチルアスパルタミドを生成する技術が開示されている。この生成物は、血漿増補液として有用であるという。

【0006】 例えば、米国特許第 4, 363, 797 号（Jacquet ら）には、ポリこはく酸イミドを、システアミンやタウリンで開環してポリアスパルタミドを生成する技術が開示されている。この生成物は、化粧品組成物の主成分として有用であるという。

【0007】 しかしながら、本発明者らが、ポリこはく酸イミドをシステアミンで開環して得たポリアスパルタミドについて、後述するウサギ眼粘膜刺激惹起性試験を行なったところ、このポリアスパルタミドには刺激惹起性が認められた。従って、上記の従来技術により、ポリこはく酸イミドをシステアミンで開環して得られるポリアスパルタミドは、必ずしも生体に対して無刺激惹起性

であるとはいえないことが分かった。

【0008】 本発明者らは、上記問題点に関し、ウサギ眼粘膜に対して刺激性を惹起する原因物質は明かではないものの、ポリこはく酸イミドの開環に使用するシステアミンのようなアミン類が何らかの形で刺激性に関与している可能性を予想した。そこで、本発明者らは、上記従来技術の問題点に鑑み、ポリこはく酸イミドの開環に、生体や環境に対して安全な化合物を使用する観点に立ち、鋭意検討を進めた結果、生体適合性及び生体への安全性が極めて高いアミン類である α -アミノ酸類を用いて、ポリこはく酸イミドを開環することにより、生体刺激惹起性が実質的になく、生体に対する安全性が極めて高いことが予想される高分子を得ることができるという知見を見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】 ポリこはく酸イミドの開環に、生体適合性及び生体への安全性が極めて高いアミン類である α -アミノ酸を用いて、ポリこはく酸イミドを開環する技術は、本出願以前には全く知られていない。 α -アミノ酸が、生体適合性及び生体への安全性が極めて高いことが知られていたにもかかわらず、 α -アミノ酸を用いて、ポリこはく酸イミドを開環する技術が、本出願以前に全く知られていなかったのは、おそらく、 α -アミノ酸が有機溶剤に難溶であり、さらには、 α -アミノ基の反応性が極めて低いという、技術上の問題が解決されなかったためであると考えられる。

【0010】 また、ポリこはく酸イミドの開環に、 α -アミノ酸以外のアミノ酸を用いて、ポリこはく酸イミドを開環する技術も、本出願以前には殆ど知られていない。これも、やはり、 α -アミノ酸以外のアミノ酸も、有機溶剤への溶解性に問題があり、さらには、反応性が低いという、技術上の問題に起因するものと考えられる。

【0011】 わずかに、アングバンテ・マクロモレキュラレ・ヒュエミー（Die Angewandte Makromolekulare Chemie - Applied Macromolecular Chemistry and Physics）（Machado ら），195巻，35～56頁（1992年）に、ポリこはく酸イミドを、 γ -アミノ酸である γ -アミノ酪酸（ピペリジン酸）やオリゴペプチド（ジペプチド）であるグリシルグリシンで開環する技術が開示されているのみである。

【0012】 しかしながら、このMachadoらの技術においては、強塩基触媒の存在下で、ポリこはく酸イミドの単量体単位の当量に対して、グリシルグリシンを4倍当量も仕込んで反応させているにもかかわらず、現実には、わずかに0.5当量程度のグリシルグリシンしか反応に関与しておらず、依然として、反応性の低さは解決されていなかった。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ポリこはく酸イミドを、 α -アミノ酸誘導体のようなアミノ酸誘導体により開環して得られる、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激惹起性がないことが特徴的である、新規な重合体を提供することを目的とする。すなわち、本発明者らは、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激惹起性がない、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する重合体を提供することを目的としている。

【0014】さらに、本発明は、医薬品や医薬部外品の製造分野において有用である一例え、薬剤用担体、化粧品等の用途に有用である一重合体を提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記従来技術の問題点に鑑み、ポリこはく酸イミドの開環に、生体や環境に対して安全な化合物を使用する観点に立ち、鋭意検討を進めた結果、生体適合性及び生体への安全性が極めて高いアミン類である α -アミノ酸を用いて、ポリこはく酸イミドを開環することにより、生体（例えば、眼、皮膚等）への刺激惹起性が実質的になく、生体に対する安全性が極めて高い高分子を得ることができるという知見を見出し、本発明を完成するに至った。

【0016】さらに、本発明者らは、上記従来技術の問題点に鑑み、ポリこはく酸イミドの開環反応におけるアミノ酸の反応性を顕著に改善することを目的として、鋭意検討を進めた結果、ポリこはく酸イミドの開環反応において、従来技術では反応性が極めて低かった α -アミノ酸のかわりに、 α -アミノ酸エステルを用いることにより、極めて高い反応性でポリこはく酸イミドを開環することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0017】さらに、本発明者らは、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する、重合体を得ることを目的として、鋭意検討を進めた結果、ポリこはく酸イミド及びアミノ酸エステル類を反応させることにより、アミノ酸エステル類がポリこはく酸イミドを開環すると共に、反応条件を適宜設定することにより、単量体単位の少なくとも一部に、アミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として導入することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

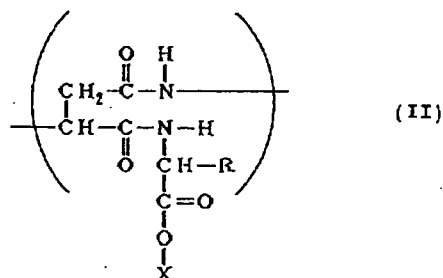
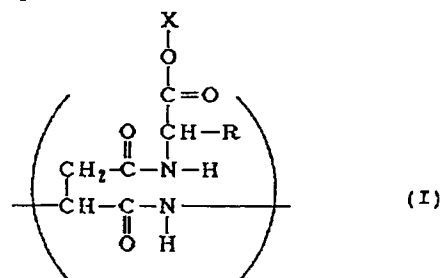
【0018】ポリこはく酸イミドの開環反応において、 α -アミノ酸のかわりに、 α -アミノ酸エステルを用いると、反応性が顕著に改善されるのは、アミノ酸をエステル化することにより、有機溶剤に対する溶解性が極めて改善され、そのため、 α -アミノ基の反応性も顕著に改善されるためであると考えられる。

【0019】即ち、本発明の上記目的は、化学修飾ポリアスパラギン酸単量体単位として、下記式（I）又は

（II）で表わされる化学修飾した α 型又は β 型ポリアスパラギン酸又はその塩の単量体単位

【0020】

【化6】

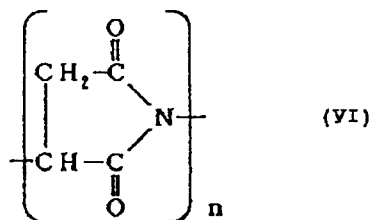


（式I、II中、Rはアミノ酸側鎖、Xは各々独立して、アルキル基、シクロアルキル基、ベンジル基、水素又はアルカリ金属を表わす）からなる群から選択された少なくとも1種類の単量体単位を分子内に含む重合体により達成される。

【0021】更に、本発明の上記目的は、下記式（VI）で表わされる単量体単位から成るポリこはく酸イミドと、

【0022】

【化7】

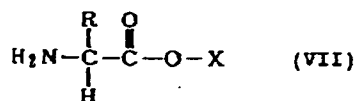


（式VI中、nは10以上の整数を表わす）

下記式（VII）で表わされるで示されるアミノ酸エステル類からなる群から選択された少なくとも1種類

【0023】

【化8】



（式VII中、Rはアミノ酸側鎖、Xはアルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基を表わす）を反応させるこ

とを特徴とする前記本発明の重合体の製造方法により達成される。

【0024】[本出願の特許請求の範囲及び明細書において用いる語の概念]

(1) 語「重合体」及び「ポリマー」の概念

本出願の特許請求の範囲及び明細書において用いる「重合体」及び「ポリマー」なる語は相互に等価である。重合体(ポリマー)を構成する単量体単位の配列の様式は、共重合体(コポリマー)である場合はランダム共重合体、交替共重合体、ブロック共重合体、グラフト共重合体等のいずれでもよい。重合体は、線状、大環状、分岐状、星形、三次元網目状等のいずれでもよい。

【0025】(2) 語「化粧品(料)」及び「化粧品(料)」の概念

本出願の特許請求の範囲及び明細書において用いる「化粧品」、「化粧料」、「化粧品」及び「化粧料」なる語の概念には、例えば、「第26回新入社員化粧品技術講習会テキスト」(東京化粧品工業会・東京化粧品技術者会共同主催、財団法人日本粧業会共催、平成6年6月、朝日生命ホール)第34頁及び第35頁記載の「表一化粧品の種類と効能の範囲」記載の種別及び品目を包含する。

【0026】その記載は全て、引用文献及び引用範囲を明示したことにより本出願明細書の開示の一部とし、明示した引用範囲を参照することにより、本出願明細書に記載した事項又は開示からみて、当業者が直接的かつ一義的に導き出せる事項又は開示とする。

【0027】本出願の特許請求の範囲及び明細書において用いる「化粧品」及び「化粧料」なる語の概念には、例えば、乳液、エマルジョン、クリーム、クレンジングクリーム、おしろい、口紅、化粧水、ローション、ぬれティッシュ、マニキュア、ペディキュア、保湿料、パック、ムース、シェービングクリーム、アフターシェービングローション、ヘアトニック、ヘアリキッド、ヘアスプレー、デオドラント、消臭剤、消香剤等をも包含する。

【0028】本出願の特許請求の範囲及び明細書において用いる「化粧品」及び「化粧料」なる語の概念には、例えば、整髪料、香水、コーデコロン、オードトアレ、フレグランス、入浴剤、芳香剤等をも包含する。

【0029】[重合体の製造方法] 本発明は、ポリこはく酸イミド及びアミノ酸エステル類を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で、反応させることにより得られる、生体(例えば、眼、皮膚等)に対して刺激惹起性のない、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する、重合体に関する。

【0030】本発明に係る「重合体の製造方法」は、ポリこはく酸イミドを、有機溶剤に溶解し、塩基性触媒の存在下又は非存在下で、アミノ酸エステルを加えて反

させることを特徴とする。

【0031】以下に、本発明に係る「重合体の製造方法」に関して説明する。

【0032】(1) ポリこはく酸イミド

本発明に係る「重合体の製造方法」において用いるポリこはく酸イミドは、その製造方法は特に制限されない。本発明に係る「重合体の製造方法」において用いるポリこはく酸イミドは、一般的には、アスパラギン酸を、りん酸の存在下で、減圧下で、170~180℃に加熱し、脱水縮合することにより得られる。さらに高分子量のポリこはく酸イミドを必要とする場合には、例えば、上記のようにして得られたポリこはく酸イミドを、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤で処理すればよい。

【0033】(2) 有機溶剤

本発明に係る「重合体の製造方法」において用いる有機溶剤は、ポリこはく酸イミド及びアミノ酸エステル類を実質的に溶解するものであれば、及び又は、反応の進行を実質的に阻害しないものであれば、特に制限されない。

【0034】上記有機溶剤の具体例としては、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スルホラン等の非プロトン性極性有機溶剤が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。

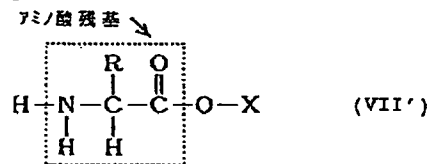
【0035】(3) アミノ酸エステル類の種類

本発明に係る「重合体の製造方法」において用いるアミノ酸エステル類は、有機溶剤に実質的に溶解するものであれば、及び又は、反応の進行を実質的に阻害しないものであれば、特に制限されない。

【0036】上記アミノ酸エステル類の一般式は、下記式(VII')で表すことができる。

【0037】

【化9】



(4) アミノ酸エステル類のアミノ酸残基部位

上記アミノ酸エステル類(VII')のアミノ酸残基は特に制限されない。

【0038】上記アミノ酸エステル類の具体例としては、以下に例示するようなアミノ酸類の残基をアミノ酸残基として分子内に有するものが挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。

【0039】上記アミノ酸類の具体例としては、例え

ば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン等の脂肪族アミノ酸類、セリン、スレオニン等のオキシアミノ酸類、メチオニン、システイン、シスチン等の含硫アミノ酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類、リジン、オルニチン、アルギニン等の塩基性アミノ酸類、フェニルアラニン、チロシン等の芳香族アミノ酸類、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、オキシプロリン等の複素環アミノ酸類、アスパラギン、グルタミン等のアミド基を有するアミノ酸類が挙げられ、これらはL体、D体、DL体にかかわらず使用することができる。特に、アミノ酸残基が、グリシン残基及び又はリジン残基であることが好ましい。

【0040】(5) アミノ酸エステル類のエステル部位上記アミノ酸エステル類(VII')の式中の「X」は、アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基であれば、特に制限されない。

【0041】上記アミノ酸エステルの具体例としては、例えば、メチルエステル、エチルエステル、ブチルエステル、ヘキシルエステル等の脂肪族エステル類、シクロヘキシルエステル等の脂環式エステル類、ベンジルエステル等、が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。上記アミノ酸エステルは、メチルエステル、エチルエステル等の低級脂肪族エステルが好ましく、メチルエステルがより好ましい。上記アミノ酸エステル類は、フリーのエステルでも、塩酸塩、硫酸塩等の銧酸塩の型でも良い。

【0042】(6) アミノ酸エステル類の使用量本発明に係る「重合体の製造方法」において用いるアミノ酸エステル類の使用量は、有機溶剤に実質的に溶解すれば、及び又は、反応の進行を実質的に阻害しなければ、特に制限されない。前記使用量は、一般的には、ポリこはく酸イミドの単量体単位の当量に対して、0.1~10倍当量が用いられ、0.1~1.0倍当量が好ましい。

【0043】(7) アミノ酸エステル類との反応によるイミド環の開環ポリこはく酸イミドとアミノ酸エステル類とを反応させることにより、ポリこはく酸イミドのイミド環は開環する。前記アミノ酸エステル類の使用量を、ポリこはく酸イミドの単量体単位の当量に対して、1倍当量未満使用して開環反応を行なう場合は、一般的には、未反応イミド環が残存する。

【0044】所望により、上記未反応イミド環が残存したままでも良いし、他のアミノ酸エステルを用いてさらに開環反応を行なっても良い。また、所望により、上記未反応イミド環を、エタノールアミン、システアミン、ジブチルアミン等の置換アミンで開環しても良い。

【0045】(8) アルカリ加水分解反応によるイミド環の開環

ポリこはく酸イミドに塩基を加えてアルカリ加水分解反

応させることにより、ポリこはく酸イミドのイミド環は開環する。従って、ポリこはく酸イミドとアミノ酸エステル類との開環反応において、開環せずに残存したポリこはく酸イミドのイミド環については、所望により塩基性水溶液を用いてアルカリ加水分解することにより、ポリこはく酸イミドのイミド環を開環反応させることもできる。

【0046】前記アルカリ加水分解反応において用いるアルカリ化合物は、ポリこはく酸イミドの分子量を実質的に低下させずに、ポリこはく酸イミド分子中のイミド環を所望の程度まで開環するものであれば、特に制限されない。

【0047】塩基性水溶液を用いたアルカリ加水分解反応により、ポリこはく酸イミドのイミド環を開環する場合、使用する塩基の具体例としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基及びアンモニウム等が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。一般的には、水酸化ナトリウム等の水酸化物が使用される。また、一般的には、上記塩基化合物は、水溶液として加えられる。

【0048】(9) アミノ酸エステル類の製造方法本発明に係る「重合体の製造方法」において用いるアミノ酸エステル類の製造方法は、特に制限されない。本発明に係る「重合体の製造方法」において用いるアミノ酸エステル類は、一般的には、アミノ酸を硫酸、塩酸等の銧酸触媒の存在下、過剰のアルコール中で加熱して製造される。

【0049】(10) 塩基性触媒

本発明に係る「重合体の製造方法」において任意に用いる塩基性触媒は、反応速度を実質的に促進するものであれば、特に制限されない。上記塩基性触媒の具体例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、トリエタノールアミン、トリエチレンジアミン(DABCO)等の脂肪族3級アミン、N-メチルモルホリン等の脂環式3級アミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等の芳香族3級アミン及びテトラメチルグアニジン等が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。

【0050】(11) 塩基性触媒の使用量

本発明に係る「重合体の製造方法」において用いる塩基性触媒の使用量は、反応速度を実質的に促進すれば、特に制限されない。上記した塩基性触媒の使用量は、一般的には、アミノ酸エステルの当量に対して、0~2倍当量を用いる。アミノ酸エステルが銧酸塩の場合には、さらに、中和当量分の塩基を加える。

【0051】(12) 反応温度

本発明に係る「重合体の製造方法」において採用する反応温度は、反応の進行を実質的に維持できれば、特に制限されない。上記反応温度は、一般的には、5～150℃の温度範囲から選択され、通常、室温が選択される。上記反応温度は、5～150℃の温度範囲から、使用するアミノ酸エステルに最適な温度を選択することもできる。

【0052】(13)反応系の濃度

本発明に係る「重合体の製造方法」において採用する反応系の濃度は、反応の進行を実質的に維持できれば、特に制限されない。上記反応系の濃度は、ポリこはく酸イミドの濃度を基準として選択され、一般的には、ポリこはく酸イミド濃度は1～30重量%の濃度範囲から選択される。上記反応系の濃度は、ポリこはく酸イミド濃度は1～30重量%の範囲から、使用するアミノ酸エステルに最適な濃度を選択することもできる。

【0053】(14)単量体単位の構造

本発明に係る「重合体の製造方法」により得られる重合体分子に含まれる、 α -アミド型単量体単位及び β -アミド型単量体単位の比率は、特に制限されない。本発明に係る「重合体の製造方法」により得られる重合体は、一般的には、 α -アミド型単量体単位及び β -アミド型単量体単位が混在する。

【0054】〔重合体の単離方法〕本発明に係る「重合体の製造方法」において採用される反応終了後に反応液から生成重合体を単離する方法は、実質的に、反応生成物を所望の純度で単離できるものであれば、特に制限されない。上記単離方法は、公知・公用のいずれの方法によってもよい。一般的には、濃縮、再結晶、又は再沈澱等の公知・公用の単離操作が採用される。

【0055】上記単離方法の具体例としては、例えば、反応終了後に、適当な温度において、反応生成物が溶解している反応液に、過剰の貧溶媒（例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等）を加え、析出した反応生成物の結晶を、デカンテーション、濾過又は吸引濾過等により単離し、該結晶を溶解しない貧溶媒で十分に洗浄後、乾燥する方法等が挙げられる。他の具体例としては、例えば、反応終了後に、適当な温度において、反応生成物が溶解している反応液を、前記と同じ過剰の貧溶媒に加え、析出した反応生成物の結晶を、前記と同様にして単離し、洗浄し、乾燥する方法等が挙げられる。

【0056】〔アルカリ加水分解によるペンダント基のカルボキシル基の改変〕

(1) アルカリ加水分解反応

前記の通り、ポリこはく酸イミドに塩基を加えて加水分解反応させることにより、ポリこはく酸イミドのイミド環は開環する。

【0057】この開環反応における操作と類似するが、本発明に係る「重合体の製造方法」により得られる、単

量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する重合体に、塩基化合物を加えて、アルカリ加水分解反応することにより、ペンダント基のカルボキシル基がフリー又は塩である高分子が得られる。

【0058】使用する、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する重合体の種類、塩基化合物の種類及び濃度、反応温度、反応時間等の、反応条件を、適宜、設定することにより、開環反応とペンダント基のカルボキシル基を改変する反応を、同時に行なうこともできる。

【0059】(2) アルカリ化合物の種類

前記アルカリ加水分解反応において用いるアルカリ化合物は、ポリこはく酸イミドの分子量を実質的に低下させずに、ペンダント基のカルボキシル基を所望の程度まで改変するものであれば、特に制限されない。

【0060】アルカリ加水分解反応によりペンダント基のカルボキシル基を改変する場合、使用する塩基の具体例としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基及びアンモニア等が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。一般的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が好ましい。また、一般的には、上記塩基化合物は、水溶液として加えられる。

【0061】(3) アルカリ化合物の濃度

一般的には、上記アルカリ化合物は、水溶液として加えられる。前記アルカリ加水分解反応において、上記アルカリ化合物を水溶液として加える場合には、アルカリ化合物の濃度は、ポリこはく酸イミドの分子量を実質的に低下させずに、ペンダント基のカルボキシル基を所望の程度まで改変できれば、特に制限されない。

【0062】前記アルカリ化合物の濃度は、一般的には、0.01規定～5規定の範囲が好ましく、0.1～3規定の範囲がより好ましい。アルカリ化合物の濃度が低すぎると、加水分解の効率が悪くなる。また、アルカリ化合物の濃度が高すぎると、主鎖や側鎖の加水分解や分子量の低下が生じるおそれがある。

【0063】〔重合体〕本発明は、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激惹起性のない、単量体単位の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基をペンダント基として有する、重合体に関する。本発明に係る「重合体」に関しては、その製造方法は、特に制限されない。本発明に係る「重合体」に関して、その製造方法の好ましい態様は、上記の本発明に係る「重合体の製造方法」が挙げられる。

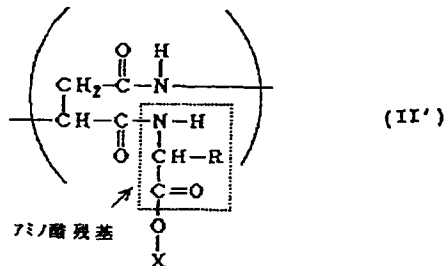
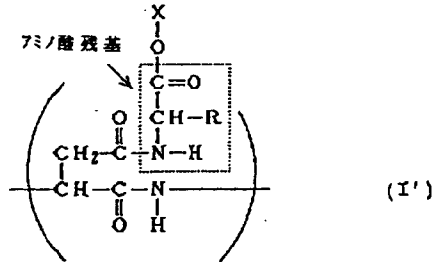
【0064】以下に、本発明に係る「重合体」に関して説明する。

【0065】(1) 単量体単位の構造

本発明に係る「重合体」分子に含まれる、下記の α -アミド型単量体単位 (I') 及び β -アミド型単量体単位 (II') の比率は、特に制限されない。

【0066】

【化 1 0】



本発明に係る「重合体」には、一般的には、 α -アミド型単量体単位及び β -アミド型単量体単位が混在する。

【0067】(2) ペンダント基のアミノ酸残基部位

本発明に係る「重合体」分子に含まれる、 α -アミド型単量体単位 (I') 及び β -アミド型単量体単位 (I') の式中のアミノ酸残基は特に制限されない。前記アミノ酸残基の具体例としては、例えば、以下に例示する様なアミノ酸類の残基が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせで使用することができる。

【0068】このアミノ酸類の具体例としては、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン等の脂肪族アミノ酸類、セリン、スレオニン等のオキシアミノ酸類、メチオニン、システイン、シスチン等の含硫アミノ酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類、リジン、オルニチン、アルギニン等の塩基性アミノ酸類、フェニルアラニン、チロシン等の芳香族アミノ酸類、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、オキシプロリン等の複素環アミノ酸類、アスパラギン、及び、グルタミン等のアミド基を有するアミノ酸類が挙げられ、これらはL体、D体、DL体にかかわらず使用することができる。

【0069】(3) ペンダント基のエステル部位

本発明に係る「重合体」分子に含まれる、 α -アミド型単量体単位 (I') 及び β -アミド型単量体単位 (I') の式中のエステル部位の「X」は、アルキル基、シクロアルキル基、ベンジル基、水素又はアルカリ金属であれば、特に制限されない。

【0070】上記エステル部位の具体例としては、例えば、メチルエステル、エチルエステル、ブチルエステル、ヘキシルエステル等の脂肪族エステル類、シクロヘキシルエステル等の脂環式エステル類、及びベンジルエステル等が挙げられ、これらは単独で又は組み合わせて使用することができる。上記エステル部位は、メチルエステル、エチルエステル等の炭素原子数1乃至5の低級脂肪族エステルが好ましく、メチルエステルがより好ましい。

10 **[0 0 7 1]**

【実施例】以下に、実験例及び比較例を示し、本発明の内容を詳細に説明する。なお、本出願の明細書における合成例、態様、実施例等の記載は、本発明の内容の理解を支援するための説明であって、その記載は本発明の技術的範囲を狭く解釈する根拠となる性格のものではない。

【0072】〔評価方法〕実施例及び比較例において採用した評価方法を、以下の(1)～(6)に示す。

【0073】(1) 原料ポリこはく酸イミドの重量平均分子量の評価

原料ポリこは、酸イミドの重量平均分子量（以下、 M_w という。）は、ゲル・パーミエーション・クロマトグラフィー（ゲル濾過クロマトグラフィー、以下、GPCという）により、ポリスチレンを標準として、以下の条件で評価した。

【0074】

装置 : 日本分光 880-PU
検出器 : Shodex RID-300
カラム : Shodex KD-804+KD-80M
溶媒 : 0.01M・LiBr/DMF
濃度 : 0.5wt%
注入量 : 20 μ l
流速 : 1.0ml/min.

【0075】(2) 重合体の重量平均分子量の評価

重合体のMwは、GPCにより、ポリエチレンオキシドを標準として、以下の条件で評価した。

【0 0 7 6】

装置 : 日本分光 880-PU
検出器 : 日本分光 830-RI
カラム : Shodex OHpak B-804
溶媒 : 0.1M・KCl/水:メタノール=8:2の
混合溶媒
濃度 : 0.5wt%
注入量 : 20 μ l
流速 : 0.4ml/min.

【0077】(3) 元素分析

常法により行なった。

【0078】(4) ^1H 核磁気共鳴解析 (NMR)

常法により行なった。

50 【0079】(5) カールリテンションテスト

長さ 32 cm の直毛の毛髪を、0.25 重量% ラウリル硫酸ソーダ水溶液で洗浄し、乾燥させた後、3 g ずつ束ねた。この毛髪を 3 重量% のポリマー水溶液に 1 分間浸し、均一に塗布した後、指で強く 5 回しごいて余分なポリマー液を除去した後、直径約 1.4 cm のロットに巻き付けて輪ゴムで固定し、50℃ で 2 Hr 乾燥させた。乾燥後の毛髪をそっとロットから外し、30℃、相対湿度 90% の恒温恒湿度槽に吊り下げ、カールの長さを経時的に測定し、下記式によりカールリテンション率 (%) を算出した。

$$【0080】 \text{カールリテンション率}(\%) = \left[\frac{(L - L_0)}{(L - L_n)} \right] \times 100$$

ここで、L：もとの直毛の毛髪の長さ (cm)、L₀：0 時間のカールの長さ (cm)、L_n：n 時間後のカールの長さ (cm)、である。

【0081】(7) ウサギ眼粘膜刺激性試験 (Draize 法)

ウサギ眼粘膜刺激性試験を以下の通り行なった。

【0082】(a) サンプルの調製：乳鉢により試料を微

ウサギ眼粘膜刺激性試験評点表 (OECD 法)

	評価部位	評点	陽性	眼 の 反 応
1	角 膜 角膜の混濁の程度を最も混濁が濃い部分で評価する。	0	陰性	潰瘍又は混濁なし。
		1	陽性	角膜：散在性又は彌漫性の混濁（通常の光沢の軽度くもりとは異なる）。 虹彩の細部：明瞭に識別可能。
		2	陽性	角膜：半透明部は容易に見分けられる。 虹彩の細部：やや不明瞭。
		3	陽性	角膜：真珠光沢部位不明瞭。 虹彩の細部：不明瞭。瞳孔の大きさがかわらうじて見分けられる。
		4	陽性	虹彩が透視できない。
2	虹 彩	0	陰性	正常
		1	陽性	顕著な深い褶、充血、腫脹及び中程度の角膜周縁部の充血のうち少なくとも 1 つが認められる。 虹彩は光に反応する。
		2	陽性	光への反応消失、出血及び顕著な組織破壊のうち少なくとも 1 つが認められる。

粉末状に粉碎し、試験に供した。

(b) 使用動物数：各検体当たり、雄 3 匹（無洗眼群のみ）使用した。投与開始前 24 時間以内に、フルオレセインナトリウム液処置により、正常眼であることを確認した動物を使用した。(c) 体重の測定：体重は投与日に、投与直前に一回測定した。(d) 投与方法：右眼の下眼瞼をおだやかに眼球から引き離し、その結膜嚢内にサンプルを 0.1 g 入れ、約一秒間両眼瞼をおだやかに合わせ保持した。左眼は無処置対照とした。(e) 評点：サンプル適用後 24、48、72 時間後、5、7、14 及び 21 日後に刺激性変化の反応について、下表 (OECD 法) に従い観察し、評点を行なった。角膜、虹彩、結膜の観察と、その他の損傷も、観察した。

【0083】さらに、その結果をもとに、眼刺激性評価分類 (Federal Register, 1972 年) の方法に従って、刺激の強さを判定した。

【0084】

【表 1】

【0085】

【表 2】

ウサギ眼粘膜刺激性試験評点表(OECD法) (続き)

	評価部位	評点	陽性	眼の反応
3	結膜 眼瞼、眼球 結膜、角膜 虹彩の発赤 で評価する。	0	陰性	血管正常。
		1	陽性	血管が充血。
		2	陽性	瀰漫性の深紅色を呈し、個々の血管が容易に見分けられない。
		3	陽性	瀰漫性の牛肉用赤色を呈する。
4	結膜浮腫	0	陰性	腫脹なし。
		1	陽性	わずかに腫脹(瞬膜を含む。)
		2	陽性	眼瞼の外反を伴った腫脹。
		3	陽性	眼瞼の約1/2の閉鎖を伴った腫脹。
		4	陽性	眼瞼の約1/2以上の閉鎖を伴った腫脹

〔実施例1〕

(1) 反応

反応器として、攪拌機、ヒーター、温度計及び窒素ラインを備えたセパラブル・フラスコを使用した。反応から単離に至るまで、系の温度を20～25℃の範囲に維持した。反応中は反応系を充分に攪拌した。原料ポリこはく酸イミドとして、重量平均分子量62,000のものを使用し、このポリこはく酸イミド29.1g(0.3mol)を、DMF174.7gに溶解した後、グリシンメチルエステル塩酸塩37.7g(0.3mol)と共に、反応器に装入した。トリエチルアミン60.7g(0.6mol)を、反応器に連続的に2時間かけて滴下して反応させ、添加終了後、さらに29時間反応させた。反応終了後、反応液を吸引濾過して、反応副生成物であるトリエチルアミン塩酸塩を濾過残渣(以下、濾塊という)として除去し、生成重合体を含有する濾液を単離操作に供した。

【0086】(2) 単離

上記濾液を、生成重合体の貧溶媒であるエタノール2,500ml中に、攪拌しながら排出し、生成重合体を沈殿させた。この生成重合体懸濁液を吸引濾過し、生成重合体を濾塊として単離した。さらに、濾塊を貧溶媒へ分散攪拌し、吸引濾過する操作を、数回繰り返すことにより、生成重合体の洗浄を充分に行なった。その後、60℃熱風乾燥して、生成重合体を単離した。単離した生成重合体は、後述する評価、カールリテンションテスト及びウサギ眼粘膜刺激性試験に供した。

【0087】(3) 重量平均分子量及び収率

生成重合体の重量平均分子量は、19,000であった。生成重合体の収量は、48.4g(収率86.8%)であった。

【0088】(4) 元素分析

ユニット分子式及び元素分析値は、以下の通りであった。

【0089】ユニット分子式	C ₇ H ₁₁ N ₂ O ₄	
元素分析値	calc.	found
C	45.16	45.97
H	5.40	5.49
N	15.05	14.48.

【0090】(5) ¹H-NMR解析(生成重合体の単量体単位)

生成重合体について¹H-NMR測定したところ次のピークが検出された。

40 【0091】8.4ppm (—CONH—)

4.5ppm (CH₂)

3.8ppm (CH)

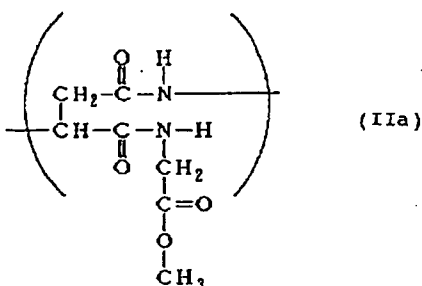
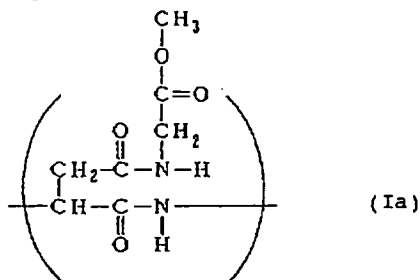
こはく酸イミド単量体単位のメチレン基([CH₂—PSI])固有の5.1ppm、及び、こはく酸イミド単量体単位のメチン基([CH—PSI])固有の3.2ppmのピークは検出されなかったことから、生成重合体の分子内には、ポリこはく酸イミド単量体単位が実質的に存在しないと考えられる。ここで、PSIは、ポリこはく酸イミドを意味する。

50 【0092】従って、実施例1により得られた重合体の

単量体単位は、実質的に、下記 α -アミド型単量体単位 (Ia) 及び β -アミド型単量体単位 (IIa) のみから構成されるものと考えられる。

【0093】

【化11】



【比較例1】

(1) 反応

反応器として、実施例1と同一のものを使用した。実施例1と同様に、反応から単離に至るまで、系の温度を20~25℃の範囲に維持し、反応中は反応系を充分に攪拌した。なお、上記各実施例とは異なり、反応中は反応系を乾燥窒素バブリングにより脱酸素した。原料ポリこはく酸イミドとして、重量平均分子量62,000のものを使用した。

【0094】予め、システアミン/DMF懸濁液とポリこはく酸イミド/DMF溶液を調製した。すなわち、予め、システアミン8.2g (0.106mol) を、DMF32.0gに懸濁したシステアミン/DMF懸濁液、及び、ポリこはく酸イミド10.0g (0.103mol) を、DMF40.0gに溶解したポリこはく酸イミド/DMF溶液を調製した。ここで用いたDMFは、予め乾燥窒素バブリングにより、充分に脱酸素処理したものである。

【0095】反応器に、上記システアミン/DMF懸濁液を装入した。上記ポリこはく酸イミド/DMF溶液を、反応器に、連続的に0.5時間かけて滴下して反応させ、添加終了後、さらに24.0時間反応させた。

【0096】(2) 単離

上記反応液を、生成重合体の貧溶媒であるメタノール400ml中に、攪拌しながら排出し、生成重合体を沈澱させた。この生成重合体懸濁液を吸引濾過し、生成重合

体を濾塊として単離した。さらに、濾塊を貧溶媒へ分散攪拌し、吸引濾過する操作を、数回繰り返すことにより、生成重合体の洗浄を充分に行なった。その後、60℃熱風乾燥して、生成重合体を単離した。単離した生成重合体は、後述する評価、カールリテンションテスト及びウサギ眼粘膜刺激性試験に供した。

【0097】(3) 収率

生成重合体の収量は、14.7g (収率82.3%)であった。

10 【0098】(4) 元素分析

ユニット分子式及び元素分析値は、以下の通りであった。

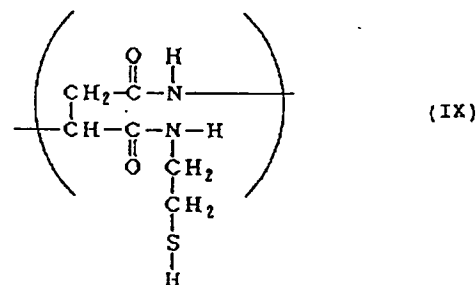
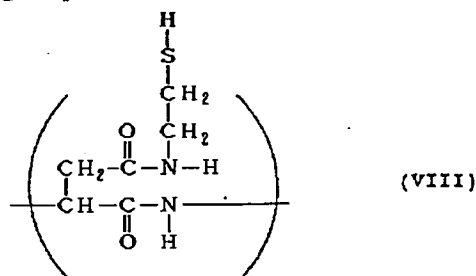
【0099】ユニット分子式	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ S
元素分析値	calc. found
C	41.37 41.22
H	5.74 5.65
N	16.09 16.00.

【0100】(4) 生成重合体の単量体単位

比較例1により得られた重合体の単量体単位は、実質的に、下記 α -アミド型単量体単位 (VIII) 及び β -アミド型単量体単位 (IX) のみから構成されるものと考えられる。

【0101】

【化12】



【カールリテンションテスト】実施例1及び比較例1で得られたポリマーについて、カールリテンションテストを行なった。その結果を、表1に示した。

【0102】

【表3】

表1 カールリテンション率 (%)

時間 [時]	0. 5	1. 0	2. 0	3. 0	4. 0	5. 0
実施例 1	6 0	5 2	4 8	4 2	3 8	3 0
比較例 1	2 4	1 8	1 0	5	2	2
ブランク	5	0	0	0	0	0

〔ウサギ眼粘膜刺激性試験〕実施例 1 及び比較例 1 で得られたポリマーについて、ウサギ眼粘膜刺激性試験を行った。その結果を、表 2 に示した。

【0103】

【表 4】

表 2 ウサギ眼粘膜刺激性試験

投 与 後 時 間		2 4 時間	4 8 時間	7 2 時間	5 日目	7 日目	1 4 日目	2 1 日目
実 施 例 1	角膜混濁	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩異常	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	0.3	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0	0	0
比 較 例 1	角膜混濁	1.3	1.3	1.3	0.7	0.7	1.0	1.3
	虹彩異常	0	0.7	0.7	0	0	0	0
	結膜発赤	2.0	2.3	1.7	1.3	1.3	1.3	0
	結膜浮腫	3.7	1.7	1.7	1.3	1.3	1.3	1.3

表 1 に示した実施例 1 及び比較例 1 の比較対照から明らかなように、本発明に係る重合体は、毛髪に対して優れたセット力を有する。表 2 に示した実施例 1 及び比較例 1 の比較対照から明らかなように、本発明に係る共重合体は、眼粘膜に対する刺激惹起性がなかった。

【0104】〔実施例 2〕

(1) 反応

ポリこはく酸イミドの使用量を 29.1 g (0.3 mol)、グリシンメチルエステル塩酸塩の使用量を 18.8 g (0.15 mol)、トリエチルアミンの使用量を 30.4 g (0.3 mol) とした以外は実施例 1 と同じ操作で反応させて重合体を得た。

【0105】(2) 単離

エタノールの使用量を 2,750 ml とした以外は実施例 1 と同じ操作で反応させて重合体を単離した。

【0106】(3) 重量平均分子量及び収率

生成重合体の重量平均分子量は、23,000 であった。生成重合体の収量は、39.5 g (収率 93.0%) であった。

【0107】(4) 元素分析

ユニット分子式及び元素分析値は、以下の通りであった。

【0108】ユニット分子式 $(C_7H_{11}N_2O_4)_{n-1}-(C_4H_7NO_2)_n$

元素分析値	calc.	found
C	47.30	47.13
H	4.25	4.51
N	14.74	14.66.

【0109】(5) 1H -NMR 解析 (生成共重合体の単量体単位)

生成重合体について 1H -NMR 測定したところ次のピークが検出された。

【0110】

8.4 ppm (—CONH—)

5.1 ppm (CH₂—PSI)4.5 ppm (CH₂)

3.8 ppm (CH)

3.2 ppm (CH—PSI)

【CH₂—PSI】固有の5.1 ppm、及び、【CH—PSI】固有の3.2 ppmのピークが検出されたことから、生成重合体の分子内には、ポリこはく酸イミド単量体単位も存在すると考えられる。

【0111】【実施例3】

(1) 反応

実施例1の「(1) 反応」及び「(2) 単離」に開示した操作と同様の操作により重合体を得た。

【0112】(2) アルカリ処理

(1) で得られた共重合体9.3g (0.05mol) を、純水55.8gに溶解した後、4規定のNaOH水溶液12.92g (0.052mol) を、45℃～50℃で、2時間かけて連続的に滴下し、アルカリ処理を行なった。このアルカリ処理液を22gに濃縮し、単離操作に供した。

【0113】(3) 単離

上記アルカリ処理液を、アルカリ処理重合体の貧溶媒であるメタノール400ml中に、攪拌しながら排出し、アルカリ処理重合体を沈澱させた。このアルカリ処理重合体懸濁液を吸引濾過し、アルカリ処理重合体を濾塊として単離した。さらに、濾塊を貧溶媒へ分散攪拌し、吸引濾過する操作を、数回繰り返すことにより、アルカリ処理重合体の洗浄を充分に行なった。その後、60℃熱風乾燥して、生成重合体を単離した。単離した生成重合体は、評価に供した。

【0114】(4) 重量平均分子量及び収率

アルカリ処理重合体の重量平均分子量は、56,000であった。アルカリ処理重合体の収量は、2.78gであった。

【0115】(5) 元素分析

ユニット分子式及び元素分析値は、以下の通りであった。

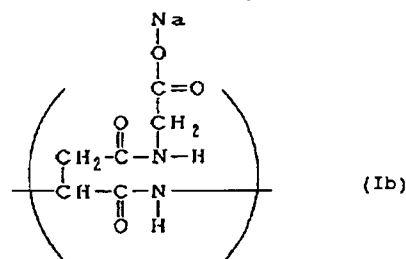
【0116】ユニット分子式 C₈H₇N₂O₄Na

元素分析値	calc.	found
C	37.12	37.24
H	3.63	4.01
N	14.43	14.14

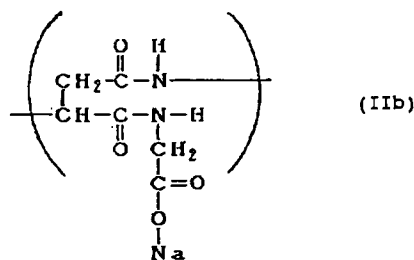
この実施例3により得られた重合体の単量体単位は、実質的に、下記単量体単位 (Ib) 及び (IIb) のみから構成されるものと考えられる。

【0117】

【化13】



(Ib)



(IIb)

【実施例4】

(1) 反応

反応器として、実施例1と同一のものを使用した。実施例1と同様に、反応から単離に至るまで、系の温度を20～25℃の範囲に維持し、反応中は反応系を充分に攪拌した。原料ポリこはく酸イミドとして、重量平均分子量62,000のものを使用し、このポリこはく酸イミド29.1g (0.3mol) を、DMF 174.7gに溶解した後、リジンメチルエステル二塩酸塩69.9g (0.3mol) と共に、反応器に装入した。トリエチルアミン91.1g (0.9mol) を、反応器に、連続的に2時間かけて滴下して反応させ、添加終了後、さらに7時間反応させた。反応終了後、反応液を吸引濾過して、反応副生成物であるトリエチルアミン塩酸塩を濾過残渣として除去し、生成共重合体を含有する濾液を単離操作に供した。

【0118】(2) 単離

実施例1の「(2) 単離」と同じ操作により重合体を単離した。

【0119】(3) 重量平均分子量及び収率

生成重合体の重量平均分子量は、48,000であった。生成重合体の収量は、29.7gであった。

【0120】(4) 元素分析

ユニット分子式及び元素分析値は、以下の通りであった。

【0121】ユニット分子式 C₁₁H₁₁N₃O₄

元素分析値	calc.	found
C	51.36	50.79
H	7.39	7.36
N	16.34	15.92

【0122】この実施例4により得られた重合体の単量体単位は、リジンメチルエステル二塩基酸の残基を有する以外は実施例1と同様のα-アミド型単量体単位及び

β -アミド型単量体単位のみから実質的に構成されるものと考えられる。

【0123】

【発明の効果】本発明により、アミノ酸残基又はアミノ酸エステル残基を有し、眼に刺激性を惹起さず、毛髪に対して優れたセット力を有する、新規な重合体及びその製造方法を提供することができる。

【0124】すなわち、本発明により、ポリこはく酸イミド及びアミノ酸エステル類を塩基性触媒の存在下又は非存在下で反応させることにより得られる、単量体単位 10 の少なくとも一部にアミノ酸残基又はアミノ酸エステル

残基をペンダント基として有する重合体は、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激性を惹起しない。

【0125】従って、本発明に係る共重合体は、生体（例えば、眼、皮膚等）に対して刺激惹起性のないことが特徴的であり、例えば、医薬品や医薬部外品等の産業上の利用分野において有用であり、より具体的には、例えば、薬剤用担体、化粧品、香粧品、界面活性剤、食品添加物（増粘剤、安定剤、保湿剤、麺質改良剤、凝着剤、pH調整剤、静菌剤等）等の産業上の利用分野において有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 味岡 正伸

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
東圧化学株式会社内

(72)発明者 山口 彰宏

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
東圧化学株式会社内